

輸血の副作用時における血清蛋白分層の変動と、 その抑制に関する実験的並に臨牀的研究

第 1 編

輸血による過敏性副作用時における血清蛋白分層の変動と、 その抑制に関する実験的研究

(本論文の要旨は第3回日本アレルギー総会, 第55回日
本外科学会総会並に第65回岡山医学会総会に発表した.)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導: 陣内教授)

赤 松 斐 夫

〔昭和31年3月25日受稿〕

第1章 緒言並に文献

外科的疾患の病態生理が明らかにされるにつれて大量の輸血が行われるようになり、適応の範囲も増大し、さらに手術の目ざましい進歩は輸血の需要を際限なく拡大してきた。輸血が外科手術の進歩に貢献するところ極めて大であることは改めていうまでもなく、最近外科手術の進歩は麻酔の発達と大量輸血の施行によるものと考えられている。しかしながら、この極めて有効なる輸血も一面において種々副作用のあることは見逃し得ないところである。

現在輸血時副作用として挙げられているものは色々あるが、大部分のものはその本質が未だ究明されるにいたつておらず、従つてその防止法¹⁾⁻⁵⁾も極めて消極的である。

適合輸血の際にみられる種々の副作用のうちの一つとして過敏性副作用が挙げられている。輸血時副作用のうちいわゆる過敏症と解すべき症状の発現する場面があることは屢々報告されており⁶⁾⁷⁾、輸血による過敏症の危険を警告しているものも少なくない⁸⁾⁹⁾。しかし、これらの臨牀報告例の大多数は単にその症状がいわゆる過敏症の症状と外観的に類似しているので、漫然とこれを過敏症であろうと推定しているにすぎず、その論拠は薄

弱なものである。Ottenberg & Kaliski¹⁰⁾, Fortune and Ferry¹¹⁾, Hegler¹²⁾, Pember-ton¹³⁾等は輸血後に引き続き、また Marie¹⁴⁾ (1916) は人血清の注射によつてともに血清病に類似の症状の発起したのを報告している。

また Pepper & Nisbet¹⁵⁾, Ottenberg & Libmann¹⁶⁾, Metzler¹⁷⁾, Mac Lachlan¹⁸⁾, 大里¹⁹⁾, 丸茂²⁰⁾等は反復輸血、ことに同一給血者よりの反復輸血により重篤な副作用を生ずると報告し、また Böttner²¹⁾, Bowcock²²⁾, Beth Vincent²³⁾等は悪性貧血の治療の際の反復輸血は受血者を感作の状態にし、いかなる血液の輸血に対しても異常反応をおこすようになるとし、これを過敏症反応と認めると述べている。

他方 Levine and Segall²⁴⁾, Bürger²⁵⁾, Bonhoff²⁶⁾, E. Cornils²⁷⁾等は以上の諸説に反対し、この際の過敏症は全くその症状の類似の上から考えた想像にすぎないとしており、Laqua und Liebig²⁸⁾もまたこれを過敏症と認むべきでないといつている。また Ochsner und Boitel²⁹⁾等は経験よりして、反復輸血により過敏症は少くとも給血者を異にし、血液型判定が正確であれば起らないと述べている。このように諸説紛々として錯乱している状態であつたが、白井³⁰⁾は輸血に因つて起るべき過敏症の系統的な実験的研究をおこない、感

作海猿に同一抗原含有海猿血液を輸注することによつて過敏症を起さしめ得たといつてゐる。

この過敏性副作用の防止に関しては古くより種々の研究¹⁾⁻⁵⁾がなされているが、これまで確定的な方法は見られなかつた。ところがさきに、教室の前田³¹⁾は Ouropen-Soda 麻醉に過敏性ショック抑制作用のあることを認め、その作用機転は抗原抗体の結合の疎鬆化を第一義とし、第二義的なものとして全身過敏症発現物質たるアセチルコリンに対する抑制作用もあげうることを実証した。次いで教室の北山³²⁾は Thiobarbital 系の S. Thiopental である Ravonal (以下 Ra と略記する) 及び抗ヒスタミン剤たる Anergen (以下 An と略記する) が輸血時の過敏性副作用に対し

て有効に作用することを証明した。

全身麻醉が血清過敏症の発現に対して抑制的に作用するとの報告は従来より多数みられるが、その作用機転の解釈は異つており、或は抗原抗体の結合を阻害するものとし、或は麻醉が脳、神経の感受性を軽減せしめるためであるとし、また単に中枢神経系の感受性減少によるだけでなく、さらに血液の理学的性状の変化を招来するためによるものである等と種々述べられている。いま諸家により発表された諸種麻醉剤の血清過敏症に対する抑制効果を表示すると第1表の如くである。

また、一方抗ヒスタミン剤が抗ヒスタミン作用と同時に抗アナフィラキシー作用を有することは衆知のことであるが、その作用機転に関してはまだ不明の点が多い。しかるにそ

第 1 表

報 告 者	年次	Aether	Chloroform	Urethan	Morphin	Barbitur- säure Präparat	Cyclo- propane
Besredka	1907	+	+	+	-		
Rosenau & Anderson	1909	+		+	-		
Bauzhaf & Famulener	1910						+
Weil	1917	-					
Kopaczewski	1920		+	+			
Biedle & Kraus	1922	+	+	+			
関	1924			+			
Elkeles	1927						+
杉 本	1928	+					
Balley	1929	-					
Bronfeubrenner	1932				+	+	
青 木	1932	+	+		促 進		
Dragstedt	1935	促 進	促 進			促 進	
大平及び宇野	1936				+		
Farmer	1937	+		+	-		+
保 木	1939	+	+	+			+
橋 本	1939			+		促 進	
Koontz & Schenkelferd	1940	+					
今 尾	1940			-		+	
大 須 賀	1940						
Carron	1940	促 進					促 進
前 田	1947					+	
北 山	1953					+	

+ : 抑制ス

- : 抑制セス

の全身過敏症発症の抑制効果に関しては多数の学者により臨牀的に、或は動物実験によつて承認されているところである。1953年 Bar-rata³⁴⁾は臨牀的に輸血の際に非溶血性の副作用のある患者に輸血前に Chlor-trimeton を与えることによりその副作用を抑制し得たと報告している。

私は静脈麻酔剤としては前記 Ra を、抗ヒスタミン剤としては An を用いたが、この An は Halpern³⁵⁾ が作成した 3015 R・P と同一のものである。

私はこれらの薬物の過敏性副作用防止に対する効果を再認すると同時に、それらの際における血清蛋白分層の変動を追及し、その作用機序を究明せんとして本研究を企てた。この実験を進めるに当り、まづ予備実験として血清全身過敏症発症時の血清蛋白分層を調べ、これらの薬物でこの発症を抑制する場合にこれら分層がいかなる影響を受けるかについて実験を進めることとした。

第2章 Ravonal, Anergen が血清全身過敏症の血清蛋白分層に及ぼす影響について

第1節 緒言並に文献

本章では予備実験として、Ra (静脈内)、An (皮下) 注射が牛血清による全身血清過敏症発症に対していかなる作用をもつかということについて実験するとともに、その際における血清蛋白分層の変動を観察した。すでに Tiselius 装置を用いる電気泳動法によつて免疫、或は感作された動物の血清蛋白分層は多数の学者によつて追及されており、石川・青木³⁵⁾は薬物感作により、荒木・中沢³⁶⁾は臓器フォスファチドを用いて感作することにより増加した γ -glob は誘発注射によつて減少することを認めている。これらの報告より当然牛血清で感作することにより γ -glob は増加し、その再注射によつて減少してゆくであろうことは考え得るが、本章ではそれが Ra, An によつていかなる態度を示すかについて実験した。

第2節 実験方法

1) 実験材料：白色成熟家兎、体重 2kg 前後のものを用いた。使用牛血清は牛の頸動脈より無菌的に採取した血液を一昼夜冷蔵庫におき、遠心沈澱にて血清をとり、それを 54°C 恒温にて 30 分間保ち非働性として使用した。

2) 前処置：比較的高い沈降素価をうる目的で、Pro kg 2.0cc の牛血清を 2 日間隔で 3 回耳静脈より注入感作した。

3) 全身過敏症の観察：感作処置終了後 21 日目に緒方氏稀釈沈降反応をおこない、結合帯を求め、偏側頸動脈にカヌーレを挿入して Kymographion 上に血圧曲線を描記せしめながら、結合帯相当量の抗原を再注射し、血圧下降度よりこれを観察した。結合帯相当量は次の式により求めた。

$$\text{結合帯相当量cc} = \text{推定血液量} \left(\frac{\text{体重g}}{13} \right) \text{cc} \div \text{結合帯}$$

4) 前記薬物の使用は Ravonal においては 1.5% 水溶液を用い、抗原再注射前に静脈内麻酔によつて深麻酔に導入し、また Anergen においては再注射前 30 分に Pro kg 3mg を皮下に注射した。

5) 電気泳動の検査

〔A〕電気泳動研究会の規定に準拠して血清を M/10 Na₂HPO₄ 9 容、M/10 KH₂PO₄ 1 容の混合磷酸緩衝液で 3 倍に稀釈し、同緩衝液を 2 倍に稀酸したもの 500cc を外液として、セロファン膜を以て氷室内において一昼夜透析した。

〔B〕泳動には日立製 HT-B 型チゼリウス泳動装置を用いた。

〔C〕操作条件として水槽温度 16°C 以下、電圧 90V 乃至 120V、電流 9 mA 乃至 12mA、泳動時間 40 分乃至 60 分、Diagonal-slit 傾斜角 30 度。

〔D〕下降脚の所見より重量法により各分層比率を算出した。

〔E〕総蛋白量はプルフリッヒ漬浸屈折蛋白計を使用した。同時に使用せる日立蛋白計との間には有意の差は認められなかつたが、

硫酸銅法はその値稍々低く有意の差を認めた。

〔F〕以上の方法により総蛋白量, Albumin (以下 Alb と略記する)%, α -Glob %, β -Glob %, γ -Glob %, A/G を算出した。

6) 観察方法: 実験動物を次の3群に分ち, 各5例宛につきそれぞれ感作前, 感作処置終了後21日目, 再注射後30分目及び3時間目の4回について採血し分離した血清について前記各項の消長を検討した。

〔1〕対照群

〔2〕アネルゲン使用群(以下 An 群と略記)

〔3〕ラボナール使用群(以下 Ra 群と略記)

第3節 実験成績

実験成績を示せば, 第2, 3, 4表の如くで

ある。本表を通覧すれば明かなる如く, 主要なる変動は γ -Glob のみで, Alb, α -Glob 及び β -Glob には大した変動がないので, 以下血清 γ -Glob %, 総蛋白量及び A/G の3項目についてのみ記述することとする。そうして便宜上, それぞれ3群につき各5例宛の平均値をとり, これをグラフとして示せば第6図 a, b, c の如くである。

1) 全身過敏症時における血圧の変動:

対照群に誘発注射を行つた際における血圧の変動を示せば第1図, 第2表の如く, 血圧降下度は最小44~最大79mmHg で急峻な血圧下降を示したが, An 群においては血圧降下度は最小12~最大27mmHg で緩徐な血圧曲線を示し(第2図, 第3表), また Ra 群では血圧降下は殆どなく最小2~最大15mmHg

第2表 血清過敏症 対照群

家兎 番号	体重 g	給合帯	抗原再 注射量 cc	血 圧 下 降 度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血清蛋白分層 %				Alb Glob	予 後
							Alb.	α -Glob	β -Glob	γ -Glob		
1	2000	500	0.3	62	感 作 前	5.90	65.3	7.4	11.8	15.5	1.88	生
					感 作 後	6.34	56.1	7.8	13.6	21.5	1.27	
					再注射後30分	6.12	65.1	6.5	13.6	14.7	1.86	
					再注射後3時間	6.12	64.5	9.9	12.4	13.2	1.81	
2	2300	100	1.77	44	感 作 前	5.68	60.0	10.3	15.2	14.5	1.50	生
					感 作 後	6.12	57.6	9.8	13.7	20.1	1.35	
					再注射後30分	5.90	59.7	9.4	14.6	16.3	1.48	
					再注射後3時間	5.68	63.6	9.9	13.9	14.6	1.74	
3	1900	500	0.29	57	感 作 前	6.55	68.5	4.7	12.1	15.2	2.14	生
					感 作 後	6.55	60.2	6.9	12.4	20.7	1.51	
					再注射後30分	6.34	65.3	5.8	12.0	16.9	1.88	
					再注射後3時間	6.34	66.8	6.0	11.9	15.3	2.01	
4	2100	500	0.33	68	感 作 前	7.42	62.4	5.8	15.3	16.4	1.65	生
					感 作 後	7.63	57.3	7.2	13.9	21.6	1.34	
					再注射後30分	7.63	63.2	6.8	12.2	17.8	1.71	
					再注射後3時間	7.63	62.5	7.0	14.3	16.2	1.63	
5	2100	500	0.33	79	感 作 前	6.12	64.7	6.7	11.5	17.1	1.75	死
					感 作 後	6.77	57.2	7.3	12.4	22.1	1.33	
					再注射後30分	5.90	64.1	6.4	14.3	15.2	1.73	
					再注射後3時間	5.90	64.1	7.2	13.8	14.9	1.73	
平 均	2080	420	0.60	62	感 作 前	6.33	64.1	6.9	13.2	15.8	1.78	
					感 作 後	6.48	57.7	7.8	13.2	21.2	1.36	
					再注射後30分	6.38	63.5	6.9	13.3	16.2	1.73	
					再注射後3時間	6.35	64.3	8.0	13.2	14.8	1.78	

第3表 血清過敏症 アネルゲン群

家兔 番号	体重 g	給合帯	抗原再 注射量 cc	血 圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血清蛋白分層 %				Alb. Glob.	予 後
							Alb.	α-Glob.	β-Glob.	γ-Glob.		
6	2000	500	0.3	15	感 作 前	6.77	59.2	7.5	14.0	19.3	1.45	生
					感 作 後	6.98	57.5	7.4	11.3	23.8	1.35	
					再注射後30分	6.77	59.8	6.9	12.3	21.0	1.48	
					再注射後3時間	6.77	57.2	7.2	13.5	22.1	1.33	
7	2200	250	0.67	14	感 作 前	5.90	61.2	6.4	15.3	17.1	1.57	生
					感 作 後	6.34	56.5	8.1	11.4	24.0	1.29	
					再注射後30分	6.34	59.4	8.4	12.2	20.0	1.46	
					再注射後3時間	6.34	59.0	7.9	11.8	21.3	1.43	
8	2000	500	0.3	23	感 作 前	7.20	68.4	5.7	10.2	15.7	2.16	生
					感 作 後	7.20	66.6	5.2	10.9	17.3	1.99	
					再注射後30分	6.98	68.9	5.9	10.3	14.9	2.21	
					再注射後3時間	7.20	66.3	6.3	11.4	16.0	1.97	
9	1900	500	0.29	27	感 作 前	6.12	60.8	8.9	13.6	16.7	1.55	生
					感 作 後	6.55	55.6	10.0	14.1	20.3	1.25	
					再注射後30分	6.34	57.6	9.3	15.2	17.9	1.35	
					再注射後3時間	6.34	57.5	9.6	14.7	18.2	1.34	
10	2100	500	0.33	12	感 作 前	6.34	58.9	9.3	14.7	17.1	1.43	生
					感 作 後	6.55	54.0	7.1	14.6	24.3	1.17	
					再注射後30分	6.34	57.3	8.2	13.9	20.6	1.34	
					再注射後3時間	6.55	54.4	7.5	14.2	23.9	1.18	
平 均	2040	450	0.38	16	感 作 前	6.46	61.7	7.5	13.6	17.2	1.63	
					感 作 後	6.72	58.0	7.5	12.5	21.9	1.41	
					再注射後30分	6.55	60.6	7.8	12.8	18.9	1.56	
					再注射後3時間	6.64	58.9	7.7	13.1	20.3	1.48	

第4表 血清過敏症 ラボナール群

家兔 番号	体重 g	給合帯	抗原再 注射量 cc	血 圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血清蛋白分層 %				Alb. Glob.	予 後
							Alb.	α-Glob.	β-Glob.	γ-Glob.		
11	1900	500	0.29	8	感 作 前	6.98	62.9	7.7	13.4	16.0	1.69	生
					感 作 後	7.20	56.4	8.2	14.8	20.6	1.29	
					再注射後30分	7.20	56.8	7.6	16.4	19.2	1.31	
					再注射後3時間	7.20	57.1	8.0	13.1	21.8	1.33	
12	2000	500	0.3	5	感 作 前	6.34	66.8	6.3	13.1	13.8	2.01	生
					感 作 後	6.34	59.4	5.9	15.4	19.3	1.46	
					再注射後30分	6.12	58.9	6.5	15.6	19.0	1.43	
					再注射後3時間	6.34	60.1	6.4	14.7	18.8	1.50	
13	2000	500	0.3	2	感 作 前	5.90	62.3	8.2	14.0	15.7	1.65	生
					感 作 後	6.34	54.6	6.9	17.1	21.4	1.42	
					再注射後30分	6.34	54.8	6.7	17.6	20.9	1.21	
					再注射後3時間	6.34	53.7	7.1	17.2	22.0	1.15	

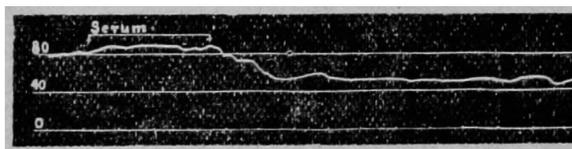
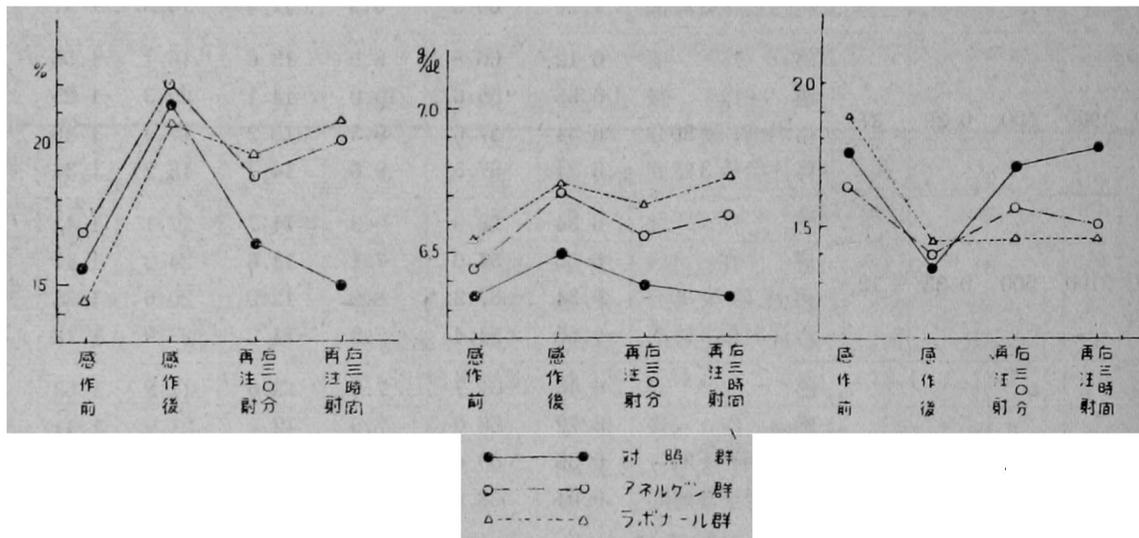
14	1750	250	0.54	10	感 作 前	7.20	71.0	7.4	9.3	12.3	2.44	生
					感 作 後	7.42	63.2	5.7	12.3	18.8	1.71	
					再 注 射 後 30分	7.42	65.2	5.2	11.7	17.9	1.87	
					再 注 射 後 3時間	7.42	63.4	6.1	12.0	18.5	1.73	
15	1800	250	0.55	15	感 作 前	6.34	64.1	6.6	13.9	15.4	1.73	生
					感 作 後	6.34	56.9	6.5	16.2	20.4	1.31	
					再 注 射 後 30分	6.34	58.1	7.0	15.8	19.1	1.37	
					再 注 射 後 3時間	6.55	56.6	6.2	15.4	21.8	1.53	
平 均	1890	400	0.39	8	感 作 前	6.55	65.4	7.2	12.7	14.6	1.90	
					感 作 後	6.73	58.1	6.6	15.1	20.1	1.43	
					再 注 射 後 30分	6.86	58.7	6.6	15.4	19.2	1.44	
					再 注 射 後 3時間	6.77	58.2	6.7	14.5	20.5	1.45	

第 6 図 血清過敏症ショック(家兎)

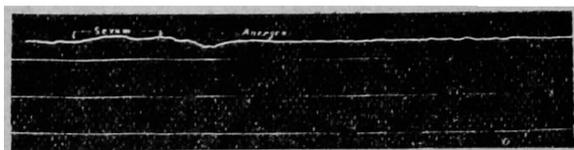
a) 血清 γ -Glob %の変動

b) 血清総蛋白量の変動

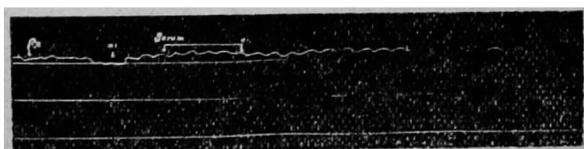
c) 血清中 Alb/Glob の変動



第 1 図 血清過敏症 対照例



第 2 図 血清過敏症 アネルゲン使用例



第 3 図 血清過敏症 ラボナール使用例

にすぎない(第 3 図, 第 4 表).

2) 血清 γ -Glob %の変動:

第 6 図 a に示す如く 3 群何れの場合においても感作後では感作前に比し γ -Glob %の著明の増加を示している。

対照群においては再注射30分後すでに著しく減少し、3時間後には概ね再注射前の値に戻り、増加の傾向を認めない。これに反して An 群では再注射後 30分では γ -Glob %の減少を認めるも、3時間後では僅かに増加傾向を示し、Ra 群では再注射後30分では γ -Glob %は多少減少するが、3時間目では注射前の値、或はそれより増加する傾向にある。

3) 総蛋白量の変動:

第 6 図 b に示す如く、3 群ともに感作後で

は感作前に比し総蛋白量は増加の傾向を示している。

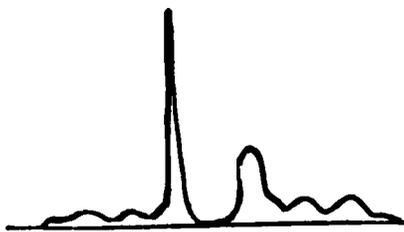
対照群では再注射後減少し、3時間後においても増加の傾向はみられぬ。これに反し An 群においては再注射後30分では総蛋白量の減少をみるが、3時間後には増加傾向を示す。Ra 群では再注射30分後多少減少するが、3時間後にはほぼ再注射前の値に復している。

4) 血清中 A/G の変動：

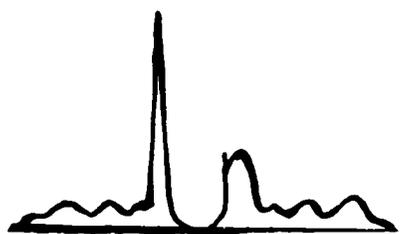
第6図に示す如く、3群ともに感作後には減少する。

対照群では再注射後著しく増加し、3時間後には感作前の値に近くなる。An 群では再注射後30分には増加するが、3時間後には減少の傾向を示し、これに反し Ra 群においては再注射後30分、3時間ともに殆ど変動を認めない。

5) 正常家兎血清蛋白分層像は第4図の如くである。感作注射後の像は第5図の如くで、



第4図 正常家兎血清の電気泳動像



第5図 感作家兎血清の電気泳動像

第4図では Alb と α -Glob が劃然とは分離し難いが、第5図においてはこの両者は劃然と分離している。家兎血清にはこのような場合が比較的多数にみられた。

第4節 小 括

以上の実験を小括すると、正常家兎では感作することによつて γ -Glob 及び血清総蛋白量の増加と A/G の減少が認められるが、

再注射によつて γ -Glob 及び血清総蛋白量の減少と A/G の増加をきたす。そして血清過敏症発症の際のこの血圧下降及び血清蛋白、とくに γ -Glob の変動は An, Ra により抑制されるが、なかでも Ra 全身麻酔においてとくにその抑制作用が顕著である。

第3章 Ravonal, Anergén が輸血の過敏性副作用時における血清蛋白分層に及ぼす影響について

第1節 緒言並に文献

第2章において Ra 及び An が家兎の血清過敏症たる血圧下降を抑制するとともに、その際に起る血清蛋白分層の変動をも抑制することを認めた。

1917年 Jeanbrau et Giraud³⁷⁾ はかつて抗破傷風血清の予防注射を受けた者を給血者とし、同一血清の注射を受けた後15日を経過した負傷者に輸血を行つたところ、受血者が即死した例を報告している。しかし Emile-Weil et Isch Wall³⁸⁾ は 1923年抗肺炎血清の注射を受けた2人の肺炎患者について上記 Jeanbrau et Giraud の報告例と同様の状態の下に輸血を行つたが、両人とも異状なく輸血に耐えたと述べている。

しかしながらこれらの事実は輸血法の実施応用上極めて重要視されねばならぬことである。なぜなれば最近、とくに第二次世界大戦終了以後予防衛生、免疫療法が急速に発達し、それに伴い諸種の治療血清の応用せられる場合が甚だ多く、その他刺戟療法として諸種の蛋白体等抗原性を有するものの非経口的使用が極めて広いため、此の種の感作的処置を受けた個体間に輸血を行うべき場合も甚だ多いものと考慮されるからである。従つて此の際の副作用防止の問題は甚だ重要である。

そこで私は本章においては家兎を用いて実験的に輸血による過敏性副作用を起さしめ、これが An, Ra によつてどのような影響を受けるかについてしらべ、またその際血清蛋白分層の変動を追及することとした。

第2節 実験方法

- 1) 実験動物： 前章と同様にして行つた。
- 2) 給血家兎には、その血球が受血家兎血清によつて凝集せぬものを選び、受血家兎の静脈内に pro kg 5cc の牛血清を注射し、約 5 時間後輸血に供した。
- 3) 過敏性副作用発現の観察： 前章同様感作家兎を 3 群に分つて観察した。受血家兎として、前記牛血清にて感作処置後 21 日目に緒方氏稀釈沈降反応を行い、結合帯の高いものを選び、偏側頸動脈にカヌーレを挿入し Kymographion 上に血圧曲線を描記せしめながら、給血家兎より結合帯相当量の抗原含有血液を採血し輸血に供した。また輸血直前に Ra による深麻酔、或は輸血前 30 分に An の pro kg 3 mg を皮下に注射して、無処置の対照群とその経過を比較観察した。
- 4) それらの際における電気泳動検査は前章同様にして行つた。

第3節 実験成績

実験成績を示せば、第 5, 6, 7 表の如くである。本表を通覧すれば明かなる如く、主要なる変動は γ -Glob のみで Alb, α -Glob, 及び β -Glob には大した変動がないので、以下血清 γ -Glob%, 総蛋白量及び A/G の 3 項目についてのみ記述することとする。そうして便宜上、それぞれ 3 群につき各 5 例宛の平均値をとり、これをグラフとして示せば第 10 図 d, e, f の如くである。

1) 輸血の過敏性副作用時における血圧の変動

対照群に抗原含有家兎血液を輸血した際の血圧を示せば第 7 図、第 5 表の如く、血圧降下度は最小 38~最大 81 mmHg であつて急峻な血圧下降を示し、5 例中 1 例の死亡を認めた。An 群においては血圧降下度は最小 10~最大 24 mmHg で緩徐な血圧曲線を示し、死亡例はなく(第 8 図、第 6 表)、また Ra 群では血圧下降は最小 4~最大 15 mmHg にす

第 5 表 輸血時の過敏性副作用 対照群

家兎 番号	体重 g	結合帯	輸血量 cc	血 圧 下 降 度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血 清 蛋 白 分 層 %				Alb. Glob.	予 後
							Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.		
21	1800	250	8.47	57	感 作 後	6.34	59.6	5.7	13.2	21.5	1.47	生
					輸 血 後 30 分	6.12	66.3	6.1	11.4	16.2	1.67	
					輸 血 後 3 時 間	6.12	64.9	6.3	13.3	15.5	1.84	
22	2100	500	5.1	38	感 作 後	7.42	64.3	3.5	11.5	20.7	1.86	生
					輸 血 後 30 分	7.20	68.2	4.0	11.6	16.2	2.14	
					輸 血 後 3 時 間	7.20	65.6	5.4	13.1	15.9	1.90	
23	1900	500	4.47	45	感 作 後	6.55	56.4	4.5	15.6	23.5	1.29	生
					輸 血 後 30 分	6.55	61.2	5.7	14.8	18.3	1.57	
					輸 血 後 3 時 間	6.34	60.1	9.2	14.5	16.2	1.50	
24	1800	250	8.47	60	感 作 後	6.98	57.2	10.3	11.4	21.1	1.33	生
					輸 血 後 30 分	6.77	61.1	9.4	14.3	15.2	1.57	
					輸 血 後 3 時 間	6.77	61.8	9.8	13.7	14.7	1.61	
25	2000	500	4.62	81	感 作 後	6.12	59.7	6.7	10.4	23.2	1.48	死
					輸 血 後 30 分	5.90	66.2	6.7	9.2	17.9	1.96	
					輸 血 後 3 時 間	5.68	64.3	8.3	11.6	15.8	1.80	
平 均	1920	400	6.22	56	感 作 後	6.68	59.4	6.1	12.2	22.0	1.48	/
					輸 血 後 30 分	6.51	64.6	6.3	12.2	16.8	1.78	
					輸 血 後 3 時 間	6.42	63.3	7.8	13.2	15.2	1.73	

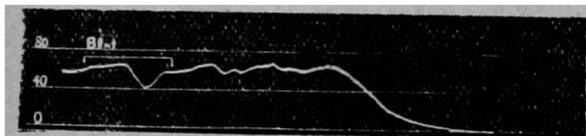
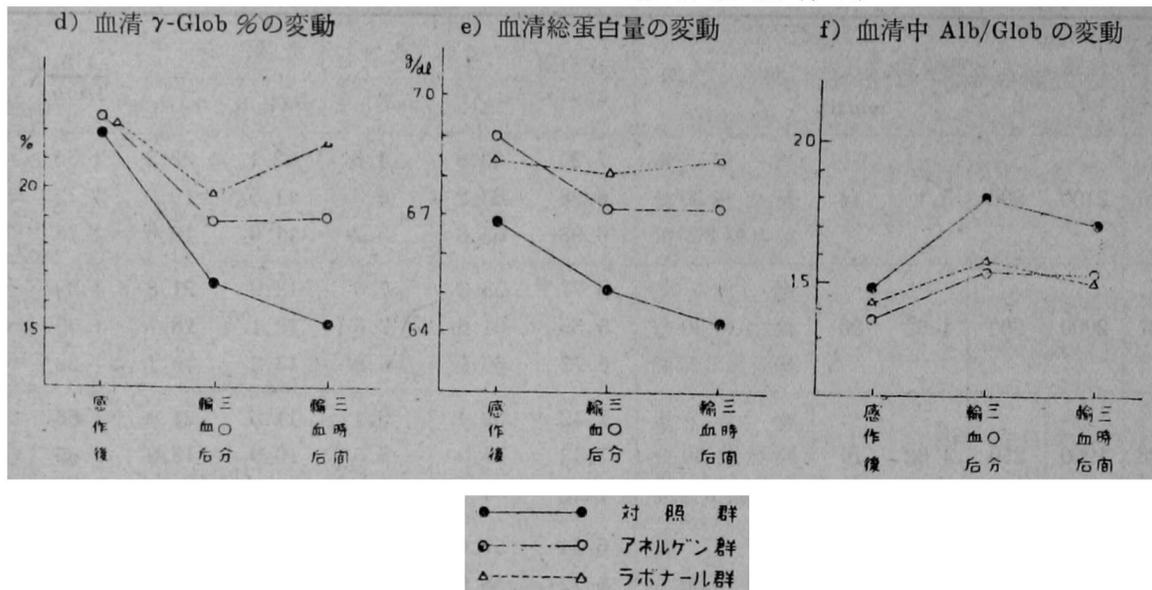
第6表 輸血時の過敏性副作用 アネルゲン群

家兎 番号	体重 g	給合帯	輸血量 cc	血 圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血 清 蛋 白 分 層 %				Alb. Glob.	予 後
							Alb.	α-Glob.	β-Glob.	γ-Glob.		
26	2100	500	5.1	14	感 作 後	7.20	60.8	4.8	12.1	22.3	1.55	生
					輸 血 後 30 分	6.98	63.2	6.3	11.5	19.0	1.72	
					輸 血 後 3 時 間	6.98	63.8	5.7	11.9	18.6	1.76	
27	2000	500	4.62	20	感 作 後	6.77	58.3	7.0	13.9	21.8	1.39	生
					輸 血 後 30 分	6.55	61.6	7.6	12.1	18.7	1.60	
					輸 血 後 3 時 間	6.77	60.9	6.8	13.2	19.1	1.58	
28	1950	250	4.62	16	感 作 後	7.42	62.4	5.1	11.5	21.0	1.65	生
					輸 血 後 30 分	7.42	65.0	5.5	10.9	18.6	1.85	
					輸 血 後 3 時 間	7.42	64.0	5.7	12.4	17.9	1.77	
29	1900	500	4.47	10	感 作 後	6.34	57.6	8.3	10.6	23.5	1.35	生
					輸 血 後 30 分	6.12	58.9	9.1	11.3	20.7	1.42	
					輸 血 後 3 時 間	6.12	60.3	6.2	12.1	21.4	1.51	
30	2000	500	4.62	24	感 作 後	6.77	44.7	11.2	19.8	24.3	0.81	生
					輸 血 後 30 分	6.55	50.2	12.0	20.1	17.7	1.01	
					輸 血 後 3 時 間	6.34	49.8	12.7	19.2	18.3	0.99	
平 均	1990	450	4.68	17	感 作 後	6.90	56.7	7.3	13.6	22.6	1.35	/
					輸 血 後 30 分	6.72	59.7	8.1	13.1	18.9	1.52	
					輸 血 後 3 時 間	6.72	59.7	7.4	13.8	19.1	1.52	

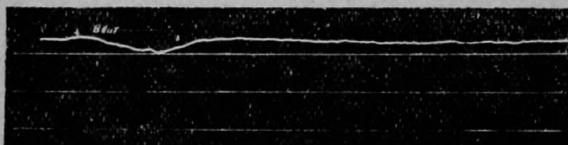
第7表 輸血時の過敏性副作用 ラボナール群

家兎 番号	体重 g	給合帯	輸血量 cc	血 圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋白量 g/dl	血 清 蛋 白 分 層 %				Alb. Glob.	予 後
							Alb.	α-Glob.	β-Glob.	γ-Glob.		
31	1950	250	4.62	8	感 作 後	7.20	60.8	4.8	12.1	22.3	1.55	生
					輸 血 後 30 分	6.98	61.0	5.9	12.9	20.2	1.58	
					輸 血 後 3 時 間	7.20	61.6	4.9	11.5	22.0	1.66	
32	2100	500	5.1	15	感 作 後	6.55	58.2	6.8	11.4	23.6	1.39	生
					輸 血 後 30 分	6.55	59.7	6.2	12.0	22.1	1.48	
					輸 血 後 3 時 間	6.55	60.3	5.1	11.2	23.4	1.67	
33	2000	500	4.62	7	感 作 後	6.98	59.2	5.6	10.7	24.6	1.45	生
					輸 血 後 30 分	7.20	60.5	7.4	11.8	20.3	1.53	
					輸 血 後 3 時 間	6.98	61.3	5.1	11.4	23.2	1.68	
34	2100	500	5.1	10	感 作 後	7.20	61.2	5.7	12.3	20.8	1.57	生
					輸 血 後 30 分	7.20	64.2	6.2	10.7	18.9	1.79	
					輸 血 後 3 時 間	7.20	63.7	5.9	11.0	19.4	1.75	
35	2000	500	4.62	4	感 作 後	6.34	57.3	9.2	14.0	19.7	1.34	生
					輸 血 後 30 分	6.12	58.9	10.7	13.4	17.0	1.42	
					輸 血 後 3 時 間	6.34	53.4	11.1	14.3	21.2	1.14	
平 均	2030	450	4.81	8	感 作 後	6.85	59.3	6.4	12.1	22.2	1.46	/
					輸 血 後 30 分	6.81	60.8	7.3	12.2	19.9	1.56	
					輸 血 後 3 時 間	6.85	60.0	6.4	11.9	21.8	1.50	

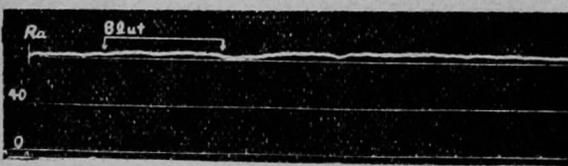
第10図 輸血時の過敏性副作用



第7図 輸血の過敏性副作用 対照例



第8図 輸血の過敏性副作用 アネルゲン使用例



第9図 輸血の過敏性副作用 ラボナール使用例

ぎず、死亡例はない(第9図, 第7表)。

2) 血清 γ -Glob % の変動

第10図 d に示す如く、対照群においては、抗原含有家兎血液の輸血後血清 γ -Glob % は著しく減少し、3時間後にも増加の傾向を示さない。しかるに An 群では輸血後30分では γ -Glob % の減少をみるが、3時間後ではやや増加している。Ra 群では輸血後30分に軽度減少を認めるが、3時間目になるとほぼ元の値に近い状態に復している。

3) 総蛋白量の変動

第10図 e に示す如く、輸血後30分では3群ともに血清総蛋白量は減少しているが、そ

の程度は Ra 群が最も軽度で、対照群において最も著しい。両者の中間が An 群である。

しかし3時間後においては Ra 群では増加傾向にあり、An 群では30分後の値に等しいのにかかわらず、対照群では全く増加の傾向を認めない。

4) 血清中 A/G の変動:

第10図 f に示す如く、対照群では抗原含有家兎血液の輸血後30分で血清中 A/G は著しく増加し、3時間後には軽度に減少する。これに反して An 群, Ra 群では30分後やはり増加しているが、その程度が少なく、3時間後も殆ど変化しない。

第4節 小 括

感作家兎に抗原含有家兎血液を輸血することによって過敏性副作用を起すが、それは An によつて中等度に、Ra によつて顕著に抑制し得るものである。この過敏性副作用発現に際して血清蛋白分層中 γ -Glob 分層は著明に減少し、総蛋白量もまた減少するものであるが、これらは同様に An, Ra によつて抑制され得ることを、明瞭に認めることができた(第10図)。

第4章 総括並に考按

生体生存のための一防禦法としての免疫は血清 Globulin の量的、或は質的变化に基づ

くものといわれている。すなわち Tiselius³⁹⁾ 及び Stenhagen⁴⁰⁾等によつて血清蛋白が精細に Alb, α -, β -, γ -Glob と分割されるにおよび、この γ -Glob が抗体と密接な関係を有することが分つて来た (Tiselius & Kabat⁴¹⁾). また Pappenheimer & Lundgren⁴²⁾ によればある種の抗体は α -Glob 中に存するものであろうともいわれているが、現在では抗体は Tiselius 等の述べている如く γ -Glob に最も密接な関係を有するものであろうとされている。

健全家兎の血清蛋白分層値は Seibert⁴³⁾, 不破⁴⁴⁾, 石川・青木⁴⁵⁾等により求められているが、それぞれ成績を異にしている。それは緩衝液の種類、水素イオン濃度、イオン強度等が相違しているためであろうが、私の得た成績は Seibert, 不破等の報ずる数値のほぼ中間に位し、石川・青木の報告と大体一致するものであつた。このような数値を示す正常家兎の血清蛋白分層は感作注射を施すことによつてやや著明な変化を受けるものである。すなわち最も著明な変動を示すのは Glob である。Alb と α -Glob との和には大した変化は認められないが、百分率においては感作後 Alb が減少をきたしている。第4図及び第5図に示す如く、 α -Glob は感作前では Alb から分離不能であつた例が数多く見られたが、感作後は明瞭に分離されている。これは泳動条件等を厳密に吟味しなければ断定は下し得ないものであるが、興味あることである。 β -Glob は増加するものもあり、減少するものもあり一定の傾向を示していないので、感作との関係を認めることはできないが、ひとり γ -Glob のみは感作によつて明らかに増量していることが認められた。従つて感作後血清総蛋白量の増加の傾向を示すことは γ -Glob が大きな役割を演じているものと考えられるのである。

Tiselius 装置を用いる電気泳動法によつて細菌毒素をもつて免疫された動物の血清蛋白質諸成分の増減、或は免疫体と血清分層を探索する研究は Landsteiner & Karl⁴⁶⁾, Gru-

bar & Pierre⁴⁷⁾, Kabat & Mayer⁴⁸⁾等の欧米諸家によつておこなわれたところであり、近来わが国においてもこの分野の実験が創められ、鶴見⁴⁹⁾, 田中⁵⁰⁾等はそれぞれ結核菌及びチフス菌をもつて免疫した海猿及び家兎において γ -Glob の増加したことを報告している。しかし感作による抗体の産生量と蛋白分層の変動との関係については殆ど観察が行われていないようで、私はこの実験を行いつつある間で荒木・中沢³⁶⁾及び青木・石川³⁵⁾の報告をみたにすぎない。

また緒方⁵¹⁾は家兎抗体の研究において、感作家兎血清中の分離抗体は γ -Glob 群に属し、電気泳動分離法では家兎抗体は殆ど γ -Glob に局在することを立証している。

私の実験で家兎を感作することによつて、血清蛋白分層のうちで γ -Glob %は明かに増加し、総蛋白量は症例によつては (No. 3, No. 8, No. 12, No. 15) 変化のないものもあるが、多くは増加の傾向を認めた。これは上述の諸氏の研究成績からして充分考えることである。

さらに血清による家兎の全身過敏症発症に対する Ra, An の影響について実験した結果は、両薬物ともに過敏症の発症を抑制する作用があることを認めたが、Ra においてとくに顕著であつた。そしてその抑制効果は麻酔深度に比例しており、麻酔深度が浅くなるにつれてその抑制効果も減少してくるが、このことは教室の前田³¹⁾, 北山³²⁾も主張しているところである。前述の如く、家兎を感作することによつて増加した γ -Glob は誘発注射を行うことにより激減してくるものであるが、Ra の深麻酔中に誘発注射を行つたものにおいては30分後僅かに γ -Glob %の減少をみるにすぎず、時間の経過とともに直ちに誘発注射前の値に戻り、なかにはかえつて増加をみるものもある。教室の前田³²⁾は感作家兎に誘発注射を行つた際、その直後には沈降素価は著しく減少しており、短時間の観察においては沈降素価の増加を認めないが、この誘発注射の際に Ra を用いて麻酔していたものでは

時間の経過につれて速かに沈降素価の増加を認めている。このことは私の実験における γ -Glob の消長と軌を一にしており、興味あるところである。すなわち誘発注射後30分では未だ抗原抗体の遊離が充分でないが、その後抗原抗体の遊離がすゝむと同時に、誘発注射により動員された組織蛋白中の抗体が流血中に遊離されているため γ -Glob %が注射前より増加してくるものと考えられる。従つて既述の如き Ra 麻酔は抗原抗体の結合を疎鬆化するという前田の実験成績によく合致している。

抗ヒスタミン剤は能働性並に非働性アナフィラキシーに対して著明な防禦効果を示すことはいうまでもないところであるが、今日までの研究では、抗ヒスタミン剤は沈降素価、補体価 (Arbesman, Koepf & Miller⁵³), 酒井⁵⁴), 或は抗体産生 (Ieya⁵⁵) 等に対しては何等変化を与える効果をもたないものとされており、その効果は専ら抗原抗体反応の結果、遊離されたヒスタミン乃至はアセチルコリン (中村⁵⁶), 三沢⁵⁷) 等の薬理学的活性物質の作用に拮抗するためであろうといわれており、その論拠は未だ充分なものではない。

本編の実験において抗ヒスタミン剤たる An は家兎の血清過敏性反応とか、輸血時の過敏性副作用における血圧下降を Ra 程顕著ではないが、かなり抑制している。この際の血清蛋白分層の変動をしらべた結果では、感作によつて増加した γ -Glob %は誘発注射後30分目において An 群では対照群に比して減少の程度が明かに軽度である。しかるにこの減少した γ -Glob %も時間の経過につれて比較的速かに増加してゆき、誘発注射前の値に近づいてゆくものである。これに反して対照群では誘発注射によつて減少した γ -Glob %は短時間の観察では殆ど増加の傾向を示さず、3時間後もますます減少している。この γ -Glob %の増減が血清中の抗体値を察知せしめ得るものであることは前述の如くであるが、誘発注射によつて一旦減少した γ -Glob %が

短時間のうちに速かに回復してゆくことから考えてこの抗ヒスタミン剤たる An の呈する血圧下降抑制作用は抗体と抗原の結合を疎鬆化し、分離し易いものにしておるためによるものとも考え得るのである。

第5章 結 論

私は家兎の血清過敏症及び輸血時の過敏性副作用に対する Ra, An の抑制作用について実験し、次の結論をえた。

1) 牛血清の非働性感作により家兎血清中総蛋白量の増加、とくに γ -Glob %の増加することを認めた。

2) Ra, 或は An は血清過敏症による血圧下降を抑制するが、その抑制効果は Ra 深麻酔時においてとくに著しく認められた。

3) 血清過敏症を誘発することによつて、 γ -Glob %は著明に減少し、3時間までの観察によつては増加の傾向は認められない。しかるに Ra, 或は An を予め与えておくことによつて、この γ -Glob %の減少はある程度抑制し得るものであり、しかも一旦減少した γ -Glob %も時間の経過とともに比較的速かに回復してゆく。この効果はとくに Ra 使用例において顕著に認められた。

4) 輸血時の過敏性副作用による血圧下降は Ra, 或は An によつて抑制できるが、その抑制効果は Ra 深麻酔時においてとくに顕著である。

5) 輸血時の過敏性副作用の際には γ -Glob %は著明に減少し、3時間までの観察では増加の傾向はみられないが、Ra, 或は An を予め与えることにより、この γ -Glob %の減少はある程度抑制し得るものであり、しかもとくに Ra 使用例において顕著である。そして、一旦減少した γ -Glob %は時間の経過とともに速かに旧値に復してゆくものであるが、この作用もとくに Ra 群において顕著である。

擧筆するにあたり御懇篤なる御指導御校閲を賜りたる恩師陣内教授、並に御教示を頂いた衛生学教室緒方教授に謹んで感謝の意を表す。

文 献

- 1) 桐原：日本外科学会雑誌，32；501 (1932)
- 2) 中山：日本医事新誌，909；45 (1940)
- 3) 青木：治療及び処方，216；337 (1938)
- 4) 広瀬：児科雑誌，49；563 (1947)
- 5) Maloney et al.：Surgery Gynecology and Obstetrics with International Abstracts of Surgery，97；529 (1953)
- 6) Carrington and Lee.：Annals of surgery，73；1,1 (1923)
- 7) W. Bender · Zentral blatt f. Chir., 54；49, 3094 (1917)
- 8) Lindemann：Munch. med. Wochenschr., 11；285 (1919)
- 9) Linser：Arch. f. Dermatol. u. Syphil, 131；99 (1921)
- 10) Ottenberg and Kaliski：Deutsch. med. Wochenschr., 46；2243 (1913)
- 11) Fortuine & Ferry.：Americ. Journ. of the Med. Sciences, 154；733 (1917)
- 12) Hegler Klin. Wochenschr., 7；327 (1923)
- 13) Pemberton Surg., Gynecol. and Obstetr., 28；262 (1919)
- 14) Marie 日本外科学雑誌，30；669 (1929) より引用.
- 15) Pepper & Nisbet：The Journ. of the Amer. Med. Assoc., 3；339 (1907)
- 16) Ottenberg and Libmann：The Journ. of the Amer. Med. Assoc., 61；2138 (1913)
- 17) Metzler Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 195；99 (1926)
- 18) MacLachlau：The Journ. of the Amer. Med. assoc., 80；1800 (1923)
- 19) 大里：治療及び処方，7；3 (1927)
- 20) 丸茂：日本外科学会雑誌，30；675 (1929)
- 21) Böttner：Bull. of the Johns Hopkins Hosp., 32；275 (1921)
- 22) Bowcock · Deutsch. med. Wochenschr., 19；599 (1924)
- 23) Beth Vincent：The Journ. of the Amer. Med. Assoc., 77；275 (1921)
- 24) Levine and Segall：Surg., Gynecol. and Obstetr., 35；313 (1922)
- 25) Bürger：Munch. med. Wochenschr., 18；671 (1922)
- 26) Bonhoff：Therap. Halbmonatsch., 1921, Jahrg. 25, H. 13, 14, 15.
- 27) E. Cornils：Arch. f. klin. Chir., 141 . 577 (1926)
- 28) Laqua und Liebig Ergebn. der Chir. u. Orthopäd. Bd. 18 (1925)
- 29) Ochsner und Boitel：Arch. f. klin. Chir., 132；420 (1923)
- 30) 白井：日本外科学会雑誌，30；669 (1929)
- 31) 前田：岡山医学会雑誌，64；229 (1952)
- 23) 北山：岡山医学会雑誌，65，1517 (1953)
- 33) Barrata . Med. Note, 7 . 2, 1 (1953)
- 34) Halpern.：Comp. rend. soc. de biol., 138；99 (1944)
- 35) 石川，青木：東京医事新誌，68，7 (1951)
- 36) 荒木，中沢：生物物理化学，1；56 (1951)
- 37) Jeanbrau et Giraud：日本外科学会雑誌，30；669 (1929) より引用
- 38) Emile-Weil et Isch Wall · 全上
- 39) Tiselius. A · Trans. Farad. Soc., 33；524 (1937)
- 40) Stenhagen, E. . Biochem, J., 32；714 (1938)
- 41) Tiselius & Kabat Science, 87；416 (1938)
- 42) Pappenheimer & Lundgren . J. Exp. Med., 71 · 247 (1940)
- 43) Seibert & Nelson：J. Biol. Chem., 143；29 (1942)
- 44) 不破：東京医事新誌，68 . 6,13 (1951)
- 45) 石川，青木：東京医事新誌，68，11,7 (1951)
” 69；5,3 (1952)
- 46) Landsteiner & Karl：Tha Specificity of Serological Reactions, Reserved Edition, 133 (1947)
- 47) Grubar & Pierre：Immunochemistry, Annual Review of Biochemistry, 459 (1950)
- 48) Kabat & Mayer：Experimental Immunhcoemistry, 171 (1948)
- 49) 鶴見 · 東京医事新誌，68，7, 9 (1951)
- 50) 田中：東京医事新誌，68；7, 25 (1951)
- 51) 緒方：生物物理化学，1；2, 21 (1952)
- 52) 前田 岡山医学会雑誌，64；217 (1952)
- 53) Arbesman, Koepf & Miller：J. Allergy, 17；203 (1946)
- 54) 酒井：広島医学，5 · 272 (1952)
- 55) Leya . Compt. rend. soc. de biol., 140；197

- (1946) ミン剤とアレルギー, 医学叢書 36 (1950)
56) 中村: 生体の科学, 1 ; 121 (1949) 抗ヒスタ 57) 三沢・日本臨牀, 89 ; 7 (1950)

First Dept. of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. D. Jinnai)

**Experimental and clinical studies on the changes and their
inhibition of the serum protein fractions as the
by-effects, by blood transfusion.**

**Part 1. Experimental and clinical studies on the changes and
their inhibition of the serum protein fractions as the
anaphylactic by-effects by blood transfusion.**

By

Ayao Akamatsu

A preliminary study was made on the experimental serum anaphylaxis and the followings were observed. The γ -globulin was decreased by shock, but the decrease was inhibited by using of intravenous anesthetics (Ravonal) or antihistamic drugs (Anergen). This was quite similar and parallel to the changes of hypotension which was caused by the reinjection of the antigen and inhibited by Ravonal and Anergen.

When the anaphylactic by-effects were experimentally caused by transfusion of the rabbits blood with antigen to the sensitive rabbits, a severe shock resulted and γ -globulin decreased remarkably. By using of Ravonal or Anergen at that time, however, there was seen an inhibition of the decrease of γ -globulin as well as of the hypotention.
